

NILOTINIB ECZANE

Nilotinib 150 mg – 200 mg

Cápsulas duras

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de Nilotinib 150 mg contiene:

Principio Activo: Nilotinib 150,0 mg (como Nilotinib clorhidrato monohidrato 165,45 mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 117,08 mg; Crospovidona 11,93 mg; Poloxamer 188 2,39 mg; dióxido de silicio coloidal 1,58 mg; estearato de magnesio 1,58 mg; colorante azul brillante (CI 42090) 0,147 mg; colorante rojo eritrosina (CI 45430) 0,0196 mg; gelatina 95,3932 mg; dióxido de titanio 0,4898 mg

Cada cápsula dura de Nilotinib 200 mg contiene:

Principio Activo: Nilotinib 200,0 mg (como Nilotinib clorhidrato monohidrato 220,60 mg).

Excipientes: lactosa monohidrato 156,11 mg; Crospovidona 15,91 mg; Poloxamer 188 3,18 mg; dióxido de silicio coloidal 2,10 mg; estearato de magnesio 2,10 mg; dióxido de titanio 1,041 mg; gelatina 120,458 mg

ACCION TERAPEUTICA Código ATC: L01XE08

Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosín-quinasa.

INDICACIONES

NILOTINIB ECZANE está indicado para:

El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) de reciente diagnóstico en fase crónica (FC).

El tratamiento de la LMC Ph+ en FC y en fase acelerada (FA) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos 1 tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

NILOTINIB es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de la tirosina-quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias portadoras del cromosoma Filadelfia (Ph+). El fármaco se une fuertemente al dominio de unión de ATP, de forma que resulta un potente inhibidor de BCR-ABL nativo y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib. Como consecuencia de dicha actividad, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y de células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con LMC. En los modelos murinos de LMC, el nilotinib, en monoterapia oral, reduce la carga tumoral y prolonga la supervivencia.

Farmacodinamia (FD)

NILOTINIB ejerce poco o ningún efecto contra la mayor parte de otras quinasas evaluadas, incluida la SRC, salvo las quinasas receptoras PDGF, KIT, CSF-1R, DDR y EPHRIN, a las que inhibe en las concentraciones que normalmente se alcanzan durante la administración oral de las dosis terapéuticas que se recomiendan para el tratamiento de la LMC.

Farmacocinética Absorción

Las concentraciones máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de nilotinib no ha sido determinada. Cuando NILOTINIB se administra con alimentos, la $C_{máx}$ (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de NILOTINIB 30 minutos o 2 horas después de una comida aumenta la biodisponibilidad de nilotinib hasta 30%. La absorción de Nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría resultar reducida en aproximadamente 48% y 22% en pacientes con gastrectomía total y parcial, respectivamente.

Distribución

El cociente sangre-plasma de nilotinib es de 0,68. La unión a proteínas plasmáticas es de un 98%.

Biotransformación/Metabolismo

Las vías metabólicas principales son la oxidación y la hidroxilación. El nilotinib es el principal componente circulante en el suero. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib.

Eliminación

La vida media de eliminación luego de su administración con dosificación diaria, es de alrededor de 17 horas. La vía principal de eliminación es a través de las heces. (En su mayor % como fármaco inalterado).

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

NILOTINIB ECZANE está disponible en dos concentraciones (150 y 200 mg).

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, NILOTINIB ECZANE se puede administrar en asociación con factores de crecimiento hematopoyéticos, como la eritropoyetina o el G-CSF, y también con hidroxiurea o anagrelide.

Se recomienda monitorear sistemáticamente la respuesta al tratamiento con NILOTINIB ECZANE en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de este monitoreo.

Dosificación en LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

La dosis recomendada de NILOTINIB ECZANE es de 300 mg 2 veces al día. El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Dosificación en LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.

La dosis recomendada de NILOTINIB ECZANE es de 400 mg 2 veces al día. El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con NILOTINIB ECZANE y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar NILOTINIB ECZANE, también vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas.

Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con NILOTINIB ECZANE, evaluados al mes 3 y 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica.

Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con NILOTINIB ECZANE y monitoreados durante el tratamiento.

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con NILOTINIB ECZANE.

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de NILOTINIB ECZANE en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) sin relación con la enfermedad de base:

Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

LMC en FC recién diagnosticada, tratada con 300 mg 2 veces al día LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día	CAN* <1x10 ⁹ /L ó cifra de plaquetas <50x10 ⁹ /L	1. Suspenda NILOTINIB ECZANE y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1x10 ⁹ /L ó la cifra de plaquetas >50x10 ⁹ /L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.	CAN* <0,5x10 ⁹ /L ó cifra de plaquetas <10x10 ⁹ /L	1. Suspenda NILOTINIB ECZANE y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1,0x10 ⁹ /L ó la cifra de plaquetas >20x10 ⁹ /L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, se debe suspender la administración de NILOTINIB ECZANE. Una vez resuelta la toxicidad, se puede reanudar el tratamiento con 400 mg 1 vez al día. Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC recién diagnosticada) ó 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) 2 veces al día.

Elevación de lipasa sérica: las elevaciones de lipasa de grado 3 ó 4 requieren una reducción de la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática 1 vez por mes o según proceda clínicamente.

Elevación de bilirrubina y transaminasas hepáticas: las elevaciones de bilirrubina de grado 3 ó 4 o de las transaminasas hepáticas requieren una reducción de la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. Se deben hacer pruebas de bilirrubina y de transaminasas hepáticas 1 vez al mes o según proceda clínicamente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)

No se ha descrito hasta el momento diferencias importantes entre los pacientes ≥65 años y los adultos de 18 a 65 años con respecto a seguridad ni a eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

Puesto que nilotinib y sus metabolitos sólo son excretados por vía renal en cantidad reducida, no cabe esperar una reducción de la depuración corporal total en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, si bien habría que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento.

Trastornos cardíacos

Se debe tener especial precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

NILOTINIB ECZANE se ha de administrar 2 veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben deglutirse enteras con un poco de agua. No se deben consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes y como mínimo 1 hora después de cada toma.

En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea compota de manzana ni más de 1 cucharadita de té de esta.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescrita.

CONTRAINDICACIONES

NILOTINIB ECZANE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada al nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática.

Lipasa sérica

Se debe proceder con cautela en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa se acompañen de síntomas abdominales, debe suspenderse la administración y hay que tomar las medidas diagnósticas apropiadas para descartar la pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib podría estar reducida en pacientes con gastrectomía total. Se deberá considerar un seguimiento más frecuente para estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral corregir los cuadros de deshidratación clínicamente significativa y niveles de ácido úrico antes de iniciar la terapia.

Lactosa

Las cápsulas de NILOTINIB ECZANE contienen lactosa y no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa.

Interacciones

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Por consiguiente, los fármacos que afecten el CYP3A4 o la gpP pueden modificar la absorción y la eliminación ulterior del nilotinib que ha ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

Nilotinib administrado en asociación con imatinib (un sustrato y regulador de las proteínas gpP y CYP3A4), hay un leve efecto inhibitor en dichas proteínas. En forma simultánea, el ABC de ambos fármacos aumenta significativamente.

La biodisponibilidad de nilotinib se triplica cuando se co-administra con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de nilotinib y reducir así las concentraciones plasmáticas de nilotinib. La administración concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede reducir la exposición a nilotinib. Llegado el caso de que deba administrarse un inductor del CYP3A4 al paciente, se deben tener en cuenta las opciones terapéuticas de menor potencial de inducción enzimática.

NILOTINIB ECZANE puede ser administrada concomitantemente con esomeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones si fuese necesario.

Cuando el uso concurrente de bloqueantes H₂ es necesario, puede ser administrado aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de NILOTINIB ECZANE.

La administración de antiácidos (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona), si es necesario, puede ser administrada aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de NILOTINIB ECZANE.

Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido al nilotinib

Nilotinib es identificado como un inhibidor competitivo de los citocromos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1.

Por ello, la exposición sistémica de otros medicamentos primariamente metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, ciertos inhibidores de HMG-CoA reductasa) puede verse incrementada cuando se co-administra con nilotinib. Un monitoreo apropiado y ajuste de dosis puede ser necesario para medicamentos que son sustratos de CYP3A4 y que tienen un índice terapéutico estrecho (incluyendo, pero no limitado a alfentanil, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tracrolimus) cuando se co-administra con nilotinib.

NILOTINIB ECZANE puede ser administrada concomitantemente con warfarina sin que se incremente el efecto anticoagulante.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (entre los que se encuentran, p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil y pimozida).

Interacciones con los alimentos

La absorción y biodisponibilidad de nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redundará en una mayor concentración sérica. Deben evitarse en todo momento el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

Embarazo

No se reportaron al momento casos de teratogenicidad sin embargo dosis tóxicas conducen a embriotoxicidad y fetotoxicidad. NILOTINIB no debe utilizarse durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad de procrear

Se debe aconsejar a las mujeres fértiles que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con NILOTINIB ECZANE y por dos semanas después de terminar el tratamiento.

Lactancia

No se sabe si el nilotinib pasa a la leche humana. Las mujeres no deben amamantar mientras reciban tratamiento con NILOTINIB ECZANE, ya que no puede descartarse que existan riesgos para el lactante.

Fertilidad

Los efectos de nilotinib en fertilidad de hombre y mujeres es desconocida.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

El tratamiento con Nilotinib se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (CTC del NCI de grado 3 ó 4), con mayor frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo (hemograma y fórmula leucocitaria) cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego 1 vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Nilotinib puede prolongar la re-polarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

Puede haber una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando NILOTINIB se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo, por ello la administración concomitante debe evitarse.

La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT.

NILOTINIB ECZANE debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo QT o que son muy propensos a presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de QT largo.
- Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

La tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/año.

Eventos cardiovasculares

Podrían presentarse síntomas de enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad isquémica del corazón, y eventos cerebrovasculares isquémicos. Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los

factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con NILOTINIB ECZANE de acuerdo a los lineamientos estándares.

Retención de Fluidos

Si aparecen signos de retención severa de fluidos (como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico) durante el tratamiento con NILOTINIB ECZANE, la etiología debe ser evaluada y los pacientes deben ser tratados de acuerdo a ello.

Reactivación de Hepatitis B

La reactivación de hepatitis B puede ocurrir en pacientes que son portadores crónicos del virus, luego de recibir un inhibidor de tirosin kinasa (TKI) BCR-ABL, como nilotinib. Evitar la administración concomitante drogas inhibidoras de tirosin kinasa (TKI).

Los pacientes deben ser evaluados para infección por hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que ya están en tratamiento con nilotinib deben ser evaluados para infección por hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Los expertos en enfermedades hepáticas y en tratamientos de hepatitis B deber ser consultados antes de ser iniciado el tratamiento en pacientes con serología positiva para hepatitis B (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa) y en pacientes que tuvieron resultados positivos para la infección de hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con nilotinib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.

Análisis de laboratorio y monitoreo

Lípidos en sangre

Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con NILOTINIB ECZANE, evaluar a los 3 y 6 meses después de iniciar la terapia, y por lo menos anualmente a partir de entonces. Evitar administrar un inhibidor de HMG CoA reductasa (agente que disminuye los lípidos) ya que son metabolizados por la vía de la CYP3A4.

Glucosa sanguínea

Se recomienda que los niveles de glucosa sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con NILOTINIB ECZANE y monitoreado durante el tratamiento como sea indicado clínicamente. Si la evaluación resulta en una terapia garantizada, los médicos deben seguir los lineamientos locales de práctica y tratamiento.

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la administración de NILOTINIB ECZANE con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con NILOTINIB ECZANE. Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con NILOTINIB ECZANE, se aconseja vigilar atentamente al individuo por si se prolonga el intervalo QT.

El uso simultáneo de NILOTINIB ECZANE con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con NILOTINIB, se debe optar por la utilización simultánea de agentes terapéuticos alternativos de menor capacidad inductora del CYP3A4.

Efectos de la ingesta de alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de nilotinib. NILOTINIB ECZANE no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de una comida. No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma.

Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas no hematológicas

Muy frecuente ($\geq 10\%$): exantema, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgias y dolor abdominal superior.

Con menor frecuencia ($\leq 10\%$ y $\geq 5\%$): estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia, todos ellos de intensidad leve a moderada y tratables, que generalmente no necesitan reducción de dosis.

Muy baja frecuencia: Derrames pleurales y pericárdicos, Pueden registrar hemorragias gastrointestinales.

No se han notificado casos de muerte súbita.

Reacciones adversas hematológicas

Consisten en mielosupresión: trombocitopenia, neutropenia, y anemia entre las mas frecuentes.

Reacciones adversas bioquímicas

Incremento de alanina aminotransferasa, hiperbilirrubinemia, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de la lipasa, incremento de bilirrubina en sangre entre las más frecuentes. Ya de menor frecuencia hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

En la dosis recomendada y con una frecuencia inferior al 5% (frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$), se han reportado:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: foliculitis, infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis). Poco frecuentes: neumonía, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), gastroenteritis. Casos aislados: septicemia, abscesos subcutáneos, abscesos anales, forúnculos, tiña podal, reactivación de hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:

Frecuentes: papilomas cutáneos. Casos aislados: papiloma oral, paroproteinemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Frecuente: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia. Casos aislados: trombocitemia, leucocitosis,

Trastornos del sistema inmunitario: Casos aislados: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo. Casos aislados: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: hipofosfatemia,. Frecuentes: desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia,), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Poco frecuentes:

gota, deshidratación, aumento del apetito. Dislipidemia. Casos aislados: hiperuricemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad. Casos aislados: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia. Poco frecuentes: hemorragia intracraneal, ataque isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia. Casos aislados: accidente cerebro vascular, estenosis arterial basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de pierna inquieta.

Oftalmopatías: Frecuentes: hemorragia ocular, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia). Poco frecuentes: déficit de la visión, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular hemorragia conjuntival. Casos aislados: papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Frecuentes: vértigo. Casos aislados: deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinitus.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad coronaria arterial, murmullo cardíaco, derrame pericárdico, coronariopatía, cianosis, soplo cardíaco. Casos aislados: disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección.

Trastornos vasculares: Frecuentes: hipertensión, crisis vasomotoras. Poco frecuentes: crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial de las extremidades, hematoma, arteriosclerosis. Casos aislados: shock hemorrágico, esclerosis arterial obliterante, hipotensión, trombosis, estenosis arterial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. Poco frecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta. Casos aislados: hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental. Casos aislados: úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, sub íleo, , enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuente: hiperbilirrubinemia. Frecuentes: alteración de la función hepática. Poco frecuentes: hepatotoxicidad, hepatitis, ictericia. Casos aislados: colestasis, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme). Poco frecuentes: exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial. Casos aislados: psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlceras cutáneas, eritrodisestesia palmo plantar, petequias, fotosensibilidad,

ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambios de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperkeratosis.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco. Poco frecuentes: rigidez osteomuscular, tumefacción articular. Casos aislados: artritis.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: poliaquiuria. Poco frecuentes: disuria, urgencia miccional, nicturia. Casos aislados: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios: Poco frecuentes: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. Casos aislados: induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

Trastornos generales y en el sitio de la administración: Frecuentes: fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor de pecho no cardíaco), dolor/molestias torácicas, malestar. Poco frecuentes: edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, sensación de cambios en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y frío). Casos aislados: edema localizado.

Exámenes complementarios

Muy frecuentes: incremento de la alanina transferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lipasa, lipoproteína colesterol (incluyendo de baja y alta densidad). Frecuentes: disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ -glutamyltransferasa, elevación de la creatina-fosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la insulina en sangre, disminución de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas. Poco frecuentes: elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea. Casos aislados: elevación de la troponina, elevación de la bilirrubina sanguínea no conjugada, elevación de la insulinemia, disminución de la insulina péptido C. Elevación de la parathormona sanguínea.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento "Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIFICACION

Se han reportado casos aislados de sobredosificación intencional con nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de capsulas en combinación con alcohol y otras drogas. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se reportaron cambios electrocardiográficos o hepatotoxicidad. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28, 56, 84, 112, 120 y 280 cápsulas duras, siendo la última presentación para la venta hospitalaria exclusivamente.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Debe ser almacenado en su envase original a temperatura ambiente hasta 25°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.890

www.eczane.com.ar

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Última revisión: Oct 2025 (Cambio de presentación)